

# ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО КОМПОЗИТА, СОДЕРЖАЩЕГО АЛЛОГЕННЫЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ, ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ СТЕНКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КРОЛИКА

Н. В. ОРЛОВА<sup>1</sup>, Т. И. ВИНОГРАДОВА<sup>1</sup>, Н. М. ЮДИНЦЕВА<sup>2</sup>, Ю. А. НАЩЕКИНА<sup>2</sup>, М. Г. ШЕЙХОВ<sup>1</sup>, П. К. ЯБЛОНСКИЙ<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

В последние годы возрастает заинтересованность урологов методами тканевой инженерии. Успешно опробованы на животных моделях, а затем трансплантированы человеку искусственные мочевые резервуары с использованием аутологичных клеток. Наши исследования направлены на изучение возможности применения клеточных технологий в случаях отсутствия здорового аутологичного материала.

Цель данного эксперимента: изучение возможности применения многокомпонентного трансплантата с использованием аллогенных клеток для замещения дефекта стенки мочевого пузыря (МП) в экспериментальных условиях.

По стандартной методике выделены и культивированы мезенхимальные стромальные клетки костного мозга кролика. Многокомпонентный композит на основе полилактидной матрицы заселен аллогенными клетками и трансплантирован *in vivo* на модель парциальной резекции МП. Через 2,5 мес. наличие меченых клеток в месте имплантации подтверждено объективными методами.

**Ключевые слова:** аллогенная трансплантация, мезенхимальные стромальные клетки костного мозга, мочевой пузырь, тканевая инженерия

**Для цитирования:** Орлова Н. В., Виноградова Т. И., Юдинцева Н. М., Нащекина Ю. А., Шейхов М. Г., Яблонский П. К. Положительный опыт трансплантации многокомпонентного композита, содержащего аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, после резекции стенки мочевого пузыря кролика // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 45-50. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-45-50

## POSITIVE RESULTS OF TRANSPLANTATION OF MULTI-COMPONENT COMPOSITE MATERIAL CONTAINING ALLOGENEIC MESENCHYMAL STEM CELLS AFTER CYSTECTOMY IN A RABBIT

N. V. ORLOVA<sup>1</sup>, T. I. VINOGRADOVA<sup>1</sup>, N. M. YUDINTSEVA<sup>2</sup>, YU. A. NASCHEKINA<sup>2</sup>, M. G. SHEYKHOV<sup>1</sup>, P. K. YABLONSKY<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

Of late much attention has been paid to tissue engineering by urologists. After successful testing on animals, artificial urinary bladders with self-specific cells were transplanted to humans. Our research is aimed at investigating the opportunity of using cellular technologies if no healthy self-specific material is available.

The goal of this experiment is to investigate the opportunity of using a multi-component composite material containing allogeneic cells to replace the defect of urinary wall under experimental conditions.

The standard technique was used for isolation and culturing of mesenchymal stromal stem cells from the rabbit's bone marrow. Multi-component composite material based on the polylactide matrix was inoculated by allogeneic cells and transplanted *in vivo* to the model of partial cystectomy. In 2.5 months the presence of labeled cells in the implantation site was confirmed by objective methods.

**Key words:** allogeneic transplantation, mesenchymal stromal cells of bone marrow, urinary bladder, tissue engineering

**For citations:** Orlova N.V., Vinogradova T.I., Yudinseva N.M., Naschekina Yu.A., Sheykhov M.G., Yablonsky P.K. Positive results of transplantation of multi-component composite material containing allogeneic mesenchymal stem cells after cystectomy in a rabbit. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 6, P. 45-50. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-45-50

Пациенты с так называемым малым мочевым пузырем (МП) составляют наиболее тяжелый контингент среди больных, страдающих заболеваниями мочеполовой системы, в том числе и туберкулезом [1, 2]. Практически всем этим больным требуется реконструктивно-восстановительная хирургическая помощь. В то же время на сегодняшний день множество проблем, связанных с реконструктивной хирургией МП, остаются нерешенными [3]. Для замещения нефункционирующего МП при неэффек-

тивности консервативных методов лечения используют фрагменты желудочно-кишечного тракта, что нередко приводит к ряду осложнений [5, 6, 10]. Однако использование кишечной ткани уже более ста лет остается золотым стандартом в реконструкции мочевых путей. Очевидно, что найти подходящую замену ткани МП с ее уникальными свойствами совсем не просто.

Тканевая инженерия занимает важное место среди современных научных тенденций и подразуме-

вает разработку подходов к реконструкции или замещению поврежденных тканей с использованием клеток и скаффолдов. Однако в структуре общего объема публикаций по данной теме урологические аспекты представлены весьма скудно.

В последние годы для лечения поврежденных органов и тканей человека широкое практическое применение находят синтетические биорезорбируемые полимерные материалы, которые используют в качестве скаффолдов для культивирования клеток. Скаффолды должны обладать такими свойствами, как механическая прочность, нетоксичность (в том числе и продуктов их деградации) [11], способствование росту клеток, при этом скорости деградации материала и восстановления поврежденной ткани должны быть сопоставимы [18].

Зарубежными учеными предприняты успешные попытки создания тканевых аналогов стенки МП [16], применение «биоинженерных тканей» для трансплантации опробовано в экспериментальных условиях. *In vivo* предпринят удачный опыт замещения МП у 14 собак выращенным *in vitro* неоцитисом [14]. После удачного эксперимента на лабораторных животных сгенерированный *in vitro* резервуар успешно трансплантирован человеку [21].

Однако исследователи в качестве источника клеток использовали собственные ткани МП, что невозможно в случаях замещения всех тканей МП рубцовыми, когда практически отсутствуют здоровый уротелий и мышечная стенка. Наши исследования направлены на поиск возможности применения клеточных технологий для помощи именно таким пациентам, имеющим малый МП, в том числе и туберкулезной этиологии [4].

Известно, что некоторые клетки организма не обладают выраженной иммуногенностью и подходят для аллогенной трансплантации. Из всего многообразия клеточных источников хочется выделить группу мезенхимальных стволовых клеток (МСК). *In vitro* доказана способность МСК дифференцироваться в клетки, обладающие свойствами гладких миоцитов, уротелиальных и эндотелиальных клеток. Поэтому они являются весьма заманчивым кандидатом для реконструкции МП [8]. МСК обладают способностью воздействовать на иммунный ответ, снижая выраженность реакции на имплант [20].

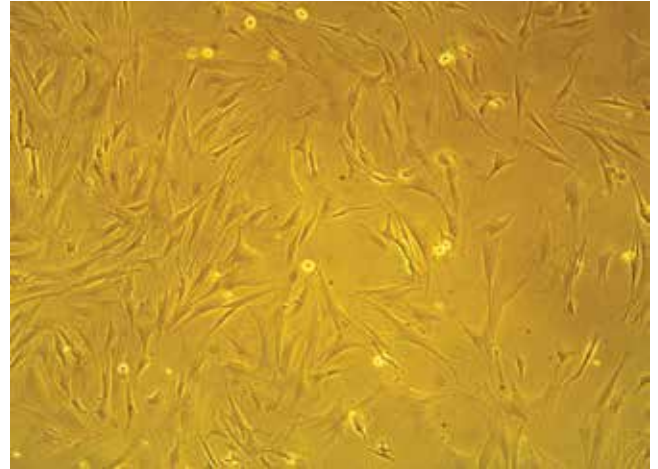
За последний год опубликованы результаты системной терапии МСК при различных заболеваниях [9, 12, 15] и экспериментальных работ по реконструкции различных урологических структур. Мировой опыт применения аллогенных МСК для реконструкции МП на сегодняшний день представлен всего тремя экспериментальными исследованиями [7, 19, 22].

Цель: изучение возможности применения многокомпонентного трансплантата с использованием аллогенных МСК красного костного мозга для за-

мещения дефекта стенки МП в экспериментальных условиях.

## Материалы и методы

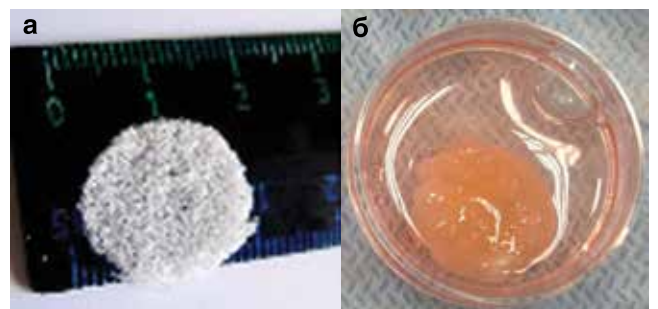
Исследование выполнено на взрослых кроликах-самцах породы шиншилла (питомник «Рапполово» РАМН, Санкт-Петербург). МСК (рис. 1) выделены по стандартной методике после забора красного костного мозга из гребня подвздошной кости кролика [17]. Клетки мечены железосодержащими наночастицами.



**Рис. 1.** Морфология мезенхимальных стволовых клеток ( $\times 100$ )

**Fig. 1.** Morphology of mesenchymal stem cells ( $\times 100$ )

В качестве материала для приготовления скаффолда использован полимер на основе молочной кислоты – поли-L,L-лактид [23]. Внешний вид матрицы представлен на рис. 2а. Гидрофобный характер полилактида и отсутствие специфических сайтов связывания с рецепторами клеток существенно ограничивают использование его для культивирования и трансплантации клеток. Оказалось, что с этой проблемой можно справиться, заполнив матрицу гелем на основе коллагена I типа (рис. 2б).



**Рис. 2.** Матрица на основе поли-L,L-лактида:

а) внешний вид матрицы;

б) матрица, заселенная клетками

**Fig. 2.** Matrix based on poly-L,L-lactide:

а) matrix, б) matrix inoculated by cells

После культивирования необходимого количества МСК приготовлен трансплантат на основе полилактидной матрицы, заселенной мечеными клетками в составе коллагенового геля, который трансплантирован *in vivo* после парциальной резекции МП кролика (рис. 3).

Анестезиологическое пособие включало: комбинированный препарат для анестезии тилетамина гидрохлорид/золазепам гидрохлорид (золетил) в дозе 25 мг/кг массы тела внутривенно в краевую ушную вену; миорелаксант ксилазина гидрохлорид (рометар) в виде 2%-ного раствора внутримышечно в объеме 1,0-1,5 мл. Под общей анестезией МП кролика выведен в рану через срединный лапаротомический разрез длиной 4 см. По передней стенке МП частично отсепарована паравезикальная клетчатка, выполнена резекция фрагмента стенки пузыря  $2,0 \times 2,0$  см (рис. 3а). Приготовленный многокомпонентный трансплантат фиксирован к стенке МП узловыми швами викрил 4-0 (рис. 3б), снаружи анастомоз укреплен отсепарованной околопузырной клетчаткой (рис. 3в). Деривация мочи осуществлена цистостомическим дренажом (подключичный венозный катетер), проведенным под кожей на спину. Рана ушита послойно.

Период наблюдения составил 2,5 мес., в течение которого еженедельно проводили мониторинг массы тела животного, а также исследовали клинический и биохимический анализы крови, кислотно-основное состояние крови и общий анализ мочи. В конце периода наблюдения выполнена магнитно-резонансная томография.

Животное выведено из эксперимента с использованием препаратов тилетамина гидрохлорид/золазепам гидрохлорид (золетил) и ксилазина гидрохлорид (рометар) в дозах, в три раза превышающих терапевтическую.

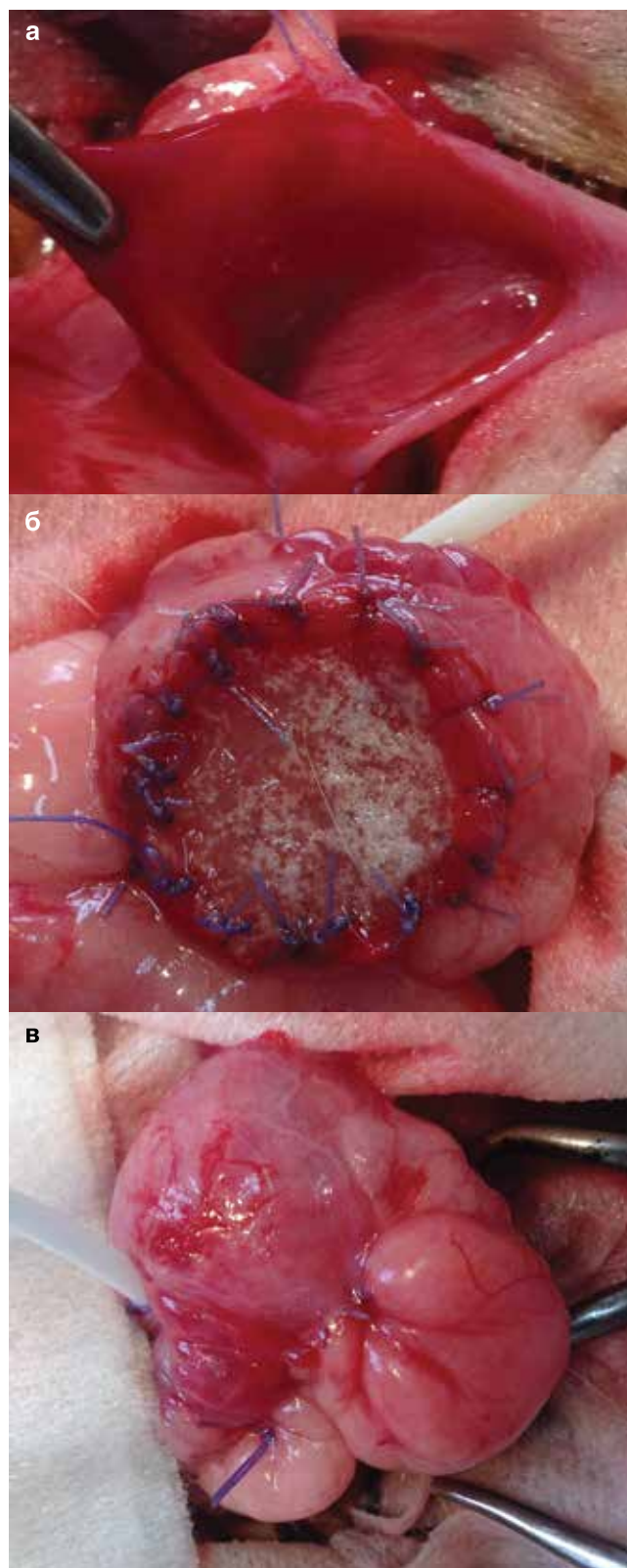
Исследования выполняли в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123» и Правилами лабораторной практики (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»).

### Результаты

Животное перенесло операцию хорошо. Рана зажила первичным натяжением. Катетер удален на 14-е сут. За период наблюдения в анализах крови и мочи не зафиксировано патологических сдвигов, отмечался адекватный прирост массы тела кролика.

На серии магнитно-резонансных томограмм виден заполненный МП нормальной емкости (рис. 4).

В месте имплантации визуализируется наводящий артефакт от введенных в клетки железосодержащих меток.



**Рис. 3.** Замещение дефекта мочевого пузыря (МП): а) МП кролика после резекции фрагмента; б) закрытие дефекта заселенным клетками скаффолдом; в) внешний вид мочевого пузыря в конце операции

**Fig. 3.** Replacement of the urinary bladder defect а) rabbit's urinary bladder after partial resection; б) fixing the defect with the scaffold inoculated by cells; в) urinary bladder by the surgery completion





**Рис. 4.** Мочевой пузырь кролика при магнитно-резонансной томографии

**Fig. 4.** Magnetic resonance imaging of the rabbit's urinary bladder

При макроскопическом осмотре патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено: паренхиматозные органы визуально не изменены, спаечный процесс и патологический выпот в брюшной полости отсутствовали, внутрибрюшные лимфатические узлы визуально не увеличены.

Следует отметить также отсутствие явлений отторжения трансплантата и признаков васкуляризации пересаженного лоскута (рис. 5).

При конфокальной микроскопии криосрезов в месте имплантации определяются меченые клетки, принимающие участие в формировании структуры, сходной с уротелием (рис. 6).

### Заключение

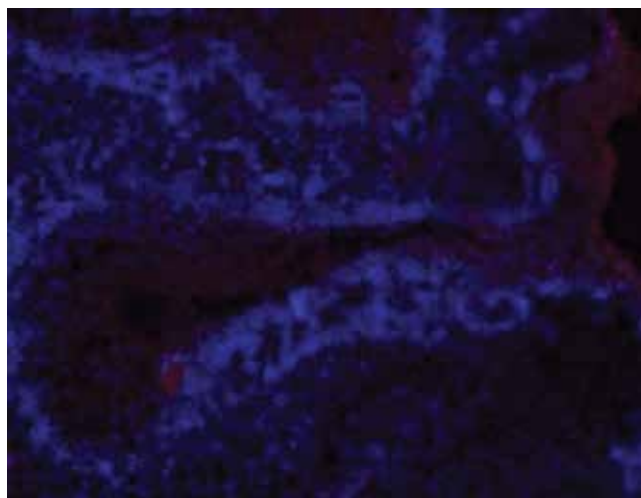
Эксперимент показал необходимость дальнейших исследований в области реконструкции стенки МП. Разработка методик создания многокомпонентного трансплантата с использованием аллогенных клеток может способствовать улучшению результатов лечения патологий, при которых получение аутологичного материала не представляется возможным. Однако вопрос возможности применения МСК в клинической практике пока остается открытым, уникальные свойства этих клеток до сих пор полностью не изучены и представляют собой огромный научный



**Рис. 5.** Макроскопическое исследование.

Внутренняя поверхность мочевого пузыря кролика

**Fig. 5.** Macroscopic test. Internal surface of the rabbit's urinary bladder



**Рис. 6.** Мочевой пузырь кролика при конфокальной микроскопии криосреза,  $\times 40$

**Fig. 6.** The rabbit's urinary bladder under confocal microscopy of the cryosection,  $\times 40$

интерес. Полного понимания механизмов, отвечающих за их защитные и регенеративные эффекты, пока не достигнуто. Полученные на сегодняшний день результаты хоть и являются обнадеживающими, но требуют более детального изучения [13].

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках государственного задания № 056-00091-16 и при финансовой поддержке гранта РНФ № 14-50-00068.

**Conflict of Interests.** This research was performed as a part of State Assignment no. 056-00091-16 and funded by RNF grant no. 14-50-00068.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Зубань О. Н., Комяков Б. К. Хирургическая коррекция малого мочевого пузыря. – СПб.: Стикс, 2011. – 227 с.
2. Муравьев А. Н., Зубань О. Н. Роль суправезикального отведения мочи в комплексном лечении больных туберкулезом почек и мочеточников // Урология. – 2012. – № 6. – С. 16-20.
3. Муравьев А. Н., Орлова Н. В., Блинова М. И., Юдинцева Н. М. Тканевая инженерия в урологии, новые возможности для реконструкции мочевого пузыря // Цитология. – 2015. – Т. 57, № 1. – С. 14-18.
4. Орлова Н. В., Муравьев А. Н., Виноградова Т. И. и др. Экспериментальная реконструкция мочевого пузыря кролика с использованием аллогенных клеток различного тканевого происхождения // Мед. альянс. – 2016. – № 1. – С. 50-52.
5. Семенов С. А., Муравьев А. Н. Влияние хронической задержки мочеиспускания на качество жизни больных туберкулезом мочевого пузыря, перенесших аугментационную илеостопластику // Туб. и социально значимые заболевания. – 2014. – № 3. – С. 13-18.
6. Холтобин Д. П., Кульчавеня Е. В., Хомяков В. Т. Туберкулез мочевого пузыря 4-й стадии: как восстановить мочеиспускание // Урология. – 2014. – № 5. – С. 26-29.
7. Coutu D. L., Mahfouz W., Loutochin O. et al. Tissue engineering of rat bladder using marrow-derived mesenchymal stem cells and bladder acellular matrix // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e111966.
8. Da Silva M. L., Chagastelles P. C., Nardi N. B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post natal organs and tissues // J. Cell Sci. – 2006. – Vol. 119. – P. 2204-2213.
9. Du T., Zhu Y. J. The Regulation of inflammatory mediators in acute kidney injury via exogenous mesenchymal stem cells // Mediat. Inflammation. – 2014. – Vol. 2014. – P. 261697.
10. Gupta N. P. Reconstructive bladder surgery in genitourinary tuberculosis // Indian J. Urol. – 2008. – Vol. 24, № 3. – P. 382-387.
11. Ho M. H., Hou L. T., Tu C. Y. et al. Promotion of cell affinity of porous PLLA scaffolds by immobilization of RGD peptides via plasma treatment // Macromol. Biosci. – 2006. – Vol. 6, № 1. – P. 90-98.
12. Liang J., Zhang H., Wang D. et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in seven patients with refractory inflammatory bowel disease // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 468-469.
13. Martínez-Montiel M. P., Gómez-Gómez G. J., Flores A. I. Therapy with stem cells in inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 1211-1227.
14. Oberpenning F., Meng J., Yoo J. J., Atala A. De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering // Nat. Biotechnol. – 1999. – Vol. 17. – P. 149-155.
15. Onken J., Gallup D., Hanson J. et al. Successful outpatient treatment of refractory Crohn's disease using adult mesenchymal stem cells // ACG 2006 Final Program Book. – 2006. – P. 121.
16. Pariente J. L., Kim B. S., Atala A. In vitro biocompatibility evaluation of naturally derived and synthetic biomaterials using normal human bladder smooth muscle cells // J. Urol. – 2002. – Vol. 167, № 4. – P. 1867-1871.
17. Pittenger M. F., Mbalaviele G., Black M. et al. Mesenchymal Stem Cells // Human Cell Culture. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. – Vol. 5. – Ch. 9. – P. 189-208.
18. Shao J., Cheng C., Wan Y. J. et al. Early stage structural evolution of PLLA porous scaffolds in thermally induced phase separation process and the corresponding biodegradability and biological property // Polymer Degradation and Stability. – 2012. – Vol. 97. – P. 955-963.
19. Snow-Lisy D. C., Diaz E. C., Bury M. I. The role of genetically modified mesenchymal stem cells in urinary bladder regeneration // PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 9. – P. e0138643.
20. Yan S., Deng X., Wei W. A big step forward in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: allogeneic mesenchymal stem cell transplantation // Acta Pharmacologica Sinica. – 2013. – Vol. 34. – P. 453-454.
21. Yoo J. J., Olson J., Atala A., Kim B. Regenerative medicine strategies for treating neurogenic bladder // Int. Neurourol. J. – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 109-119.
22. Yuan H., Zhuang Y., Xiong J. et al. Human umbilical mesenchymal stem cells-seeded bladder acellular matrix grafts for reconstruction of bladder defects in a canine model // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e80959.
1. Zuban O.N., Komyakov B.K. *Khirurgicheskaya korrektsiya malogo mochevogo puzryrya*. [Surgical treatment of the reduced volume of urinary bladder]. St. Petersburg, Stiks Publ., 2011, 227 p.
2. Muraviev A.N., Zuban O.N. Role of supravescical urine diversion in the complex treatment of patients suffering from tuberculosis of kidneys and ureters. *Urologiya*, 2012, no. 6, pp. 16-20. (In Russ.)
3. Muraviev A.N., Orlova N.V., Blinova M.I., Yudinseva N.M. Tissue engineering in urology, new opportunities for the urinary bladder reconstruction. *Tsitologiya*, 2015, vol. 57, no. 1, pp. 14-18. (In Russ.)
4. Orlova N.V., Muraviev A.N., Vinogradova T.I. et al. Experimental urinary bladder reconstruction in the rabbit using self-specific cells of various tissue origin. *Med. Alyans*, 2016, no. 1, pp. 50-52. (In Russ.)
5. Semenov S.A., Muraviev A.N. Impact of chronic urinary retention on the life quality of those suffering from urinary bladder tuberculosis and having undergone augmentation ileocystoplasty. *Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya*, 2014, no. 3, pp. 13-18. (In Russ.)
6. Kholto bin D.P., Kulchavenya E.V., Khomyakov V.T. Urinary bladder tuberculosis of the 4th degree: how to restore urination. *Urologiya*, 2014, no. 5, pp. 26-29. (In Russ.)
7. Coutu D.L., Mahfouz W., Loutochin O. et al. Tissue engineering of rat bladder using marrow-derived mesenchymal stem cells and bladder acellular matrix. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 12, pp. e111966.
8. Da Silva M.L., Chagastelles P.C., Nardi N.B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post natal organs and tissues. *J. Cell Sci.*, 2006, vol. 119, pp. 2204-2213.
9. Du T., Zhu Y.J. The Regulation of inflammatory mediators in acute kidney injury via exogenous mesenchymal stem cells. *Mediat. Inflammation*, 2014, vol. 2014, pp. 261697.
10. Gupta N.P. Reconstructive bladder surgery in genitourinary tuberculosis. *Indian J. Urol.*, 2008, vol. 24, no. 3, pp. 382-387.
11. Ho M.H., Hou L.T., Tu C.Y. et al. Promotion of cell affinity of porous PLLA scaffolds by immobilization of RGD peptides via plasma treatment. *Macromol. Biosci.*, 2006, vol. 6, no. 1, pp. 90-98.
12. Liang J., Zhang H., Wang D. et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in seven patients with refractory inflammatory bowel disease. *Gut.*, 2012, vol. 61, pp. 468-469.
13. Martínez-Montiel M.P., Gómez-Gómez G.J., Flores A.I. Therapy with stem cells in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no. 5, pp. 1211-1227.
14. Oberpenning F., Meng J., Yoo J.J., Atala A. De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering. *Nat. Biotechnol.*, 1999, vol. 17, pp. 149-155.
15. Onken J., Gallup D., Hanson J. et al. Successful outpatient treatment of refractory Crohn's disease using adult mesenchymal stem cells. *ACG 2006 Final Program Book*, 2006, pp. 121.
16. Pariente J.L., Kim B.S., Atala A. In vitro biocompatibility evaluation of naturally derived and synthetic biomaterials using normal human bladder smooth muscle cells. *J. Urol.*, 2002, vol. 167, no. 4, pp. 1867-1871.
17. Pittenger M.F., Mbalaviele G., Black M. et al. Mesenchymal Stem Cells. *Human Cell Culture*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2001, vol. 5, ch. 9, pp. 189-208.
18. Shao J., Cheng C., Wan Y.J. et al. Early stage structural evolution of PLLA porous scaffolds in thermally induced phase separation process and the corresponding biodegradability and biological property. *Polymer Degradation and Stability*, 2012, vol. 97, pp. 955-963.
19. Snow-Lisy D.C., Diaz E.C., Bury M.I. The role of genetically modified mesenchymal stem cells in urinary bladder regeneration. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 9, pp. e0138643.
20. Yan S., Deng X., Wei W. A big step forward in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: allogeneic mesenchymal stem cell transplantation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2013, vol. 34, pp. 453-454.
21. Yoo J.J., Olson J., Atala A., Kim B. Regenerative medicine strategies for treating neurogenic bladder. *Int. Neurourol. J.*, 2011, vol. 15, no. 3, pp. 109-119.
22. Yuan H., Zhuang Y., Xiong J. et al. Human umbilical mesenchymal stem cells-seeded bladder acellular matrix grafts for reconstruction of bladder defects in a canine model. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 11, pp. e80959.

23. Zhang Y., Zuo K., Zeng Y. Effects of gelatin addition on the microstructure of freeze-cast porous hydroxyapatite ceramics // *Ceramics International*. – 2009. – Vol. 35, № 6. – P. 2151-2154.

23. Zhang Y., Zuo K., Zeng Y. Effects of gelatin addition on the microstructure of freeze-cast porous hydroxyapatite ceramics. *Ceramics International*, 2009, vol. 35, no. 6, pp. 2151-2154.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ  
фтизиопульмонологии» МЗ РФ,  
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

#### **Орлова Надежда Валерьевна**

научный сотрудник, направление урологии,  
гинекологии и абдоминальной хирургии.  
Тел.: 8 (812) 297-89-88.  
E-mail: nadinbat@gmail.com

#### **Виноградова Татьяна Ивановна**

доктор медицинских наук, профессор, руководитель  
лаборатории экспериментального туберкулеза и новых  
медицинских технологий.  
E-mail: vinogradova@spbniiif.ru

#### **Шейхов Магомедсадых Гасанович**

аспирант.  
Тел.: 8 (812) 297-89-88.

#### **Яблонский Петр Казимирович**

доктор медицинских наук, профессор, директор.  
Тел.: 8 (812) 579-25-54.  
E-mail: lhirurgb2@mail.ru

ФГБУН «Институт цитологии РАН (ИИЦ РАН)»,  
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий проспект, д. 4.

#### **Юдинцева Наталия Михайловна**

кандидат биологических наук, старший научный  
сотрудник.  
E-mail: yudintceva@mail.ru

#### **Нащёкина Юлия Александровна**

кандидат биологических наук, научный сотрудник.  
E-mail: ulychka@mail.ru

#### FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,  
2-4, Ligovsky Ave.,  
St. Petersburg, 191036

#### **Nadezhda V. Orlova**

Researcher in Urology,  
Gynecology and Abdominal Surgery.  
Phone: +7 (812) 297-89-88.  
E-mail: nadinbat@gmail.com

#### **Tatyana I. Vinogradova**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Laboratory of Experimental Tuberculosis  
and New Medical Technologies.  
E-mail: vinogradova@spbniiif.ru

#### **Magomedadyk G. Sheykhov**

Post-Graduate Student.  
Phone: +7 (812) 297-89-88.

#### **Petr K. Yablonsky**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
Phone: +7 (812) 579-25-54.  
E-mail: lhirurgb2@mail.ru

Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, 4,  
Tikhoretsku Ave., St. Petersburg, 194064.

#### **Natalia M. Yudintseva**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.  
E-mail: yudintceva@mail.ru

#### **Yulia A. Naschekina**

Candidate of Biological Sciences, Researcher.  
E-mail: ulychka@mail.ru

Поступила 24.03.2017

Submitted as of 24.03.2017